

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
in Marburg a.d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

DER KOMPLETTE EXTRAHEPATISCHE
VERSCHLUSSIKTERUS DES HUNDES:
BEEINFLUSSUNG DER NIERENFUNKTION DURCH
NORMOTONEN HÄMORRHAGISCHEN SCHOCK

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

HASSAN KHAYAT
aus Mekka - Saudi Arabien

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
in Marburg a.d. Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

DER KOMPLETTE EXTRAHEPATISCHE
VERSCHLUSSIKTERUS DES HUNDES:
BEEINFLUSSUNG DER NIERENFUNKTION DURCH
NORMOTONEN HÄMORRHAGISCHEN SCHOCK

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

HASSAN KHAYAT

aus Mekka - Saudi Arabien

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



**Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps - Universität Marburg a. d. Lahn
am: 18.11.1977**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. F. Neurath

Referent: Prof. Dr. D. Maroske

Coreferent: Prof. Dr. K. Hupe

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Allgemeines	1
1.2 Problemstellung	2
2. Methodik	2
2.1 Tiermaterial	2
2.2 Fütterun	3
2.3 Versuchsanordnung	3
2.3.1 Anaesthesie	4
2.3.2 Clearance - Untersuchungen	4
2.3.3 Operation und postoperative Behandlung	6
2.3.4 Normotoner hämorrhagischer Schock	7
2.3.5 Laboruntersuchungen	9
2.3.6 Statistische Auswertung	10
3. Ergebnisse	10
3.1 Nierenfunktionsprüfungen	11
3.1.1 Urinflow	13
3.1.2 Inulin - Clearance	
3.1.3 Kreatinin - Clearance	15
3.1.4 PAH - Clearance	15
3.2 Normotoner hämorrhagischer Schock	16
3.2.1 Entblutung	16
3.2.2 Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdruckes	20

	Seite
3.2.3 Pulsverhalten	23
3.2.4 Das Verhalten der Atemfrequenz	25
3.3 Laboruntersuchungen	26
3.3.1 Serumkreatinin	
3.3.2 Hämoglobin und Hämatokrit	27
3.3.3 Standardbikarbonat und base-excess	28
3.3.4 Serumbilirubin	29
3.3.5 Serum - Enzyme	31
3.4 Morphologische Veränderungen	34
4. Diskussion	39
5. Zusammenfassung	45
6. Literaturverzeichnis	47

1. E i n l e i t u n g

1.1 Allgemeines

Gemeinsames Auftreten von Nierenfunktionsstörungen und Lebererkrankungen wird seit über 100 Jahren beobachtet.

Im Tierversuch wurde der Einfluß eines Verschlusses der ableitenden Gallenwege auf das Nephrom untersucht. (HELWIG und SCHÜTZ, 1932). Sie finden histologisch schwere Veränderungen der Tubuli.

Nierenfunktionsuntersuchungen beim Verschlußikterus zeigen, daß es zu einer Verminderung der Inulin -Kreatinin- und PAN - Clearance kommt (DAWSON 1965; DITTRICH 1966; MAROSKE u. Mitarb., 1971; MAROSKE 1972).

Ein wichtiger Faktor für das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen nach Gallengangsoperationen wegen eines Verschlußikterus ist der Schock, verursacht durch Blutdruckabfall, Narkose, Operationstrauma oder als Folge einer Sepsis bei der Cholangitis (MARTINI, 1962 u. 1965).

Da sich die Nierenfunktionsstörungen weder durch das Bilirubin allein noch durch die morphologischen Veränderungen erklären lassen, wäre eine weitere Ursache in einer verminderten Nierendurchblutung zu suchen (MAROSKE u. Mitarb., 1971).

Eine eingeschränkte Nierendurchblutung ist z. T. durch Verminderung des Gesamtvolumens zu erklären (HEUCHEL u. SCHARF, 1954). Eine Verminderung des Blutvolumens unter operativen Bedingungen um 1000 ml führt zu einer Abnahme des Harnminutenvolumens um 32 % (GÖLTNER u. Mitarb., 1965).

1.2. PROBLEMSTELLUNG

Die häufige Beobachtung eines Schockgeschehens in der prae-, intra- oder postoperativen Phase bei Patienten mit einem Verschlúßikterus und einer Nierenfunktionsstörung - im extremen Fall die Oligo -Anurie - lassen an eine causalpathogenetische Beziehung denken. Dem in der Klinik zu beobachtenden Schockablauf kommt das Modell des "normotonen haemorrhagischen Schocks" von SCHMIDT und SCHMEER (1968) sehr nahe.

Uns interessierte die Frage, wie wirkt sich der vorübergehende Schockzustand auf die Nierenfunktion bei Hunden mit einem Verschlúßikterus aus.

2. M E T H O D I K

2.1 TIERMATERIAL

Wir verwendeten für unsere Untersuchungen 17 Bastardhunde männlichen und weiblichen Geschlechtes. Das Alter der Hunde war nicht exakt zu ermitteln. Anhand der typischen Merkmale lag es schätzungsweise zwischen 1 und 5 Jahren.

Serie I (Kontrollserie): Unsere Kontrollserie umfaßte 7 Hunde, deren mittleres Körpergewicht $23,79 \pm 3,09$ kg betrug.

Im einzelnen bewegte sich das Körpergewicht zwischen 19,0 und 28,0 kg.

Serie II (Experimentserie): Bei den 10 Hunden der Untersuchungsserie variierte das Gewicht im einzelnen zwischen 16,0 und 30, 5 kg. Das mittlere Körpergewicht lag hier bei $21,97 \pm 4,48$ kg.

2.2. FÜTTERUNG

Das Futter der Hunde (Gesamtmenge 1000 g - 1500 g pro Tier und Tag) setzte sich zusammen aus einem Drittel Latz - Hundefutter der Fa. Albert Latz KG, Euskirchen, und aus zwei Dritteln Dörrfleisch der Fa. Gidraht GmbH, Hamburg.

Wasser wurde ad libitum gereicht.

Die letzte Fütterung mit fester Nahrung erfolgte am Mittag des Vortages der Clearance - Untersuchungen, der Operation bzw. der Schockversuche. Wasser stand den Hunden bis zum Versuchsbeginn zur Verfügung. Nach den Clearance- bzw. den Schockversuchen oder den Operationen wurde die erste feste Nahrung am folgenden Tag gereicht. Wasser wurde ihnen gleich wieder zur Verfügung gestellt.

2.3. VERSUCHSANORDNUNG

Serie I (Kontrollserie): Die 7 gesunden Hunde unserer Kontrollserie unterzogen wir einem normotomen haemorrhagischen Schock. Bei den Hunden dieses Kollektivs führten wir Clearance - Untersuchungen 6 Tage vor und 6 Tage nach dem Schockversuch durch. Die Clearance - Untersuchungen wurden nach dem in Abb. 1 dargestellten Untersuchungs - Schema ausgeführt.

Serie II (Experimentserie): Die 10 Hunde der Serie II wurden einem operativ gelegten Verschlußikterus unterzogen. Kontroll - Clearance - Untersuchungen führten wir bei diesen Hunden am 6. praeoperativen und am 6. postoperativen Tag durch. Am 15. postoperativen Tag wurde der normotone haemorrhagische Schockversuch vorgenommen.

2.3.1 Anaesthesie

Die Clearance - Untersuchungen, Operationen und Schockversuche wurden in Narkose durchgeführt. Als Narkotikum verwendeten wir Pentobarbital - Natrium (Nembutal^R). Während bei völlig gesunden Hunden zur Erzielung einer ausreichenden Narkosetiefe Pentobarbital - Natrium in einer für Nembutal üblichen Dosierung von 25 - 30 mg/kg Körpergewicht notwendig war, mußte bei den Schockversuchen während der Verschlußikterusphase zur Vermeidung einer akuten Atem- und Kreislaufinsuffizienz die Nembutal - Dosis auf 10 - 15 mg/kg Körpergewicht reduziert werden. Nach einer Initialdosis von 5 mg/kg Körpergewicht wurde nur soviel nachgespritzt, wie für den einzelnen Hund zur Erlangung einer ausreichenden Narkosetiefe erforderlich war.

Kurz vor der eigentlichen Narkose erfolgte die Praemedikation mit Triflupromazin (Psyquil^R) in einer Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht.

2.3.2 Clearance - Untersuchungen

Nach erfolgter Anaesthesie und Lagerung des Hundes auf den Operationstisch wurde dem Tier der Blutleerwert (BO) entnommen. Anschließend wurde die Blase katheterisiert und der Urinleertwert (UO) gewonnen. Bei Hündinnen verwandten wir einen normalen Ballonkatheter (Ch 16 - 18), bei Rüden einen Polyvenylschlauch von 3 mm Durchmesser.

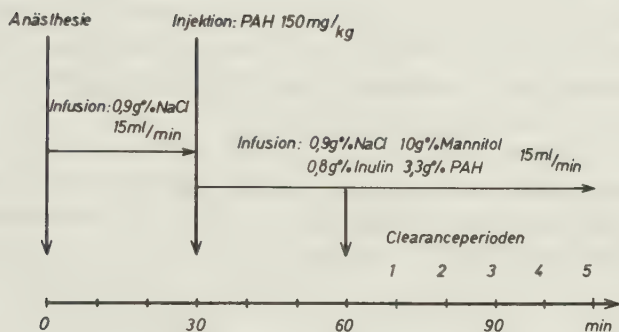


Abb. 1: Schematische Darstellung für die Clearance-Untersuchungen.

Die Durchführung der Clearance wird aus Abb. 1 ersichtlich. Nach Entnahme der Blut- und Urinleerwerte wurden 15 ml/min. einer physiologischen Kochsalzlösung mit konstanter Geschwindigkeit infundiert, dabei verwandten wir die Infusionspumpe UNITA II b (Fa. Braun, Melsungen) mit 4- facher Infusionsgeschwindigkeit. Nach 30 min. wurde eine Paraaminohippursäure - Initialdosis von 150 mg/kg Körpergewicht injiziert. Sogleich im Anschluß an die Initialdosis wurde die Testlösung in der in Abb. 1 angegebenen Zusammensetzung infundiert. Das Mannitol wurde unter Erwärmung in der für die einzelnen Infusionen vorgesehenen Menge, 0, 9 g% NaCl - Lösung, gelöst. PAH und Inulin wurden unter Erwärmung und 0,5 n NaOH- Zusatz in Lösung gebracht. Nach einer Laufzeit der Testlösung von 30 min. erfolgte der Start der Clearance - Perioden. Die Urinsammelperioden betrugen jeweils 10 min.

Die Blutproben wurden jeweils in der 7. Minute der 10 Minuten andauernden Clearance - Periode aus einer Vene eines Hinterlaufes entnommen.

In der Regel wurden 5 , mindestens jedoch 3 Clearance - Perioden in einem Untersuchungsgang durchgeführt. Nach Beendigung der Clearance wurden 500 ml Sterofundin i.v. über 90 - 120 min. infundiert.

Wir bestimmten die exogene Inulin- und PAH - Clearance sowie die endogene Kreatinin - Clearance und den Urinflow, außerdem das Serumbilirubin.

2.3.3 Operation und postoperative Behandlung

Nach erfolgter Anaesthesie und Lagerung des Hundes in Rückenlage wurde das Operationsgebiet mit Merfenlösung desinfiziert. Die Eröffnung des Abdomens erfolgte von einem rechtsseitigen Rippenbogenrandschnitt aus. Es wurden dann Gewebeproben aus der Leber und der rechten Niere entnommen.

Nach Freipräparation des Ductus choledochus mit seiner Einmündung ins Duodenum wurde er etwa 1 cm vor der Papille dreifach ligiert und durchtrennt. Anschließend erfolgte die einfache Unterbindung des Ductus cysticus. Nach sorgfältiger Kontrolle nahmen wir den schichtweisen Wundverschluß vor.

Intra- und postoperativ erhielten die Hunde 1000 - 1500 ml Sterofundin. Am Operationstag und den folgenden 4 Tagen wurden je 500 000 i.E. Supracillin als Pneumonieprophylaxe i. m. injiziert.

Unmittelbar nach dem Aufwachen der Tiere wurde ihnen Milch oder Wasser ad libitum gereicht. Spätestens 12 Stunden postoperativ standen die Hunde selbständig auf und wurden in den folgenden 24 Stunden mehrfach ausgeführt.

Bis zum unauffälligen Verhalten blieben die Tiere im Wachraum und wurden anschließend wieder in den Tierstall zurückgebracht.

2.3.4 Normotoner haemorrhagischer Schock

Bei den Versuchstieren der Untersuchungsserie I wurde am 6. Tag nach der Kontroll - Clearance - Untersuchung und bei den Tieren der Serie II am 15. Tag der Verschlussikterusphase ein normotoner haemorrhagischer Schock ausgeführt. Unmittelbar nach der Narkoseeinleitung und Lagerung auf dem Operationstisch in Seitenlage begannen wir mit der Registrierung von Blutdruck, Puls- und Atemfrequenz. Während eines Zeitraumes von 15 min. wurden diese Parameter als Kontrollwerte mehrfach aufgezeichnet.

Zur Registrierung des systolischen und diastolischen Blutdruckes wurde in die Arterie femoralis eine Polyvenyl-Katheter eingeführt. Mittels dieses Katheters erfolgte die Übertragung des Blutdruckes auf eine Statham - Druckkapsel (Fa. Hellige). Die fortlaufende Registrierung geschah mit Hilfe eines Hellige-Schreibers. Diese Meßeinrichtungen erlaubten uns gleichzeitig mit dem systolischen und diastolischen Druck den mittleren arteriellen Druck und die Pulsfrequenz abzulesen.

Nach diesen Kontrollmessungen starteten wir den eigentlichen normotonen haemorrhagischen Schock. Dazu wurde den Hunden so lange mit einer kontinuierlichen Entzugsgeschwindigkeit von 50 ml/ min. Blut entzogen, bis sich der systolische Blutdruck auf einen Wert von 50 mm Hg einstellte. Die Entblutung wurde dann beendet, wenn der systolische Blutdruck über 5 min. auf dieser Höhe konstant blieb. Dieser Zeitpunkt wurde als 0 - Zeit bezeichnet.

Der Blutentzug erfolgte über einen Polyvenylkatheter aus der Vena jugularis externa. Diesen Katheter verbanden wir mit einer evakuierten Blutkonservenfalsche der Fa. B. Braun, Melsungen. Die von uns verwendeten Blutkonservenfalschen hatten eine Fassungskapazität von 500 ml bzw. 300 ml und enthielten 100 ml bzw. 60 ml ACD - Stabilisator.

Von der 0 - Zeit an wurde das spontane Verhalten der oben ausgeführten Kreislaufparameter beobachtet und aufgezeichnet. Diese Registrierung erfolgte über einen Zeitraum von 90 min. Anschließend wurde das gesamte entnommene Blutvolumen einschließlich der in den Konservenflaschen enthaltenen Mengen ACD - Stabilisator reinfundiert, und zwar ebenfalls mit einer konstanten Geschwindigkeit von 50 ml/ min. Über eine Zeit von etwa 2 h nach der Blutrückgabe wurde die fortlaufende Registrierung der Kreislaufgrößen und der Atemfrequenz bis zum Erwachen der Hunde aus der Narkose fortgeführt.

Während des Schockversuches wurden Hämatokrit, Hämoglobin, Standard - Bicarbonat, Base excess, Serum - Kraetinin und Serum - Bilirubin mehrfach bestimmt. Eine Kontrollbestimmung erfolgte kurz vor Entblutungsbeginn.

Zur Kontrolle der Urinausscheidung legten wir während des Schockversuches bis zum Erwachen des Versuchstieres einen Blasenkatheter.

Sogleich nach Erwachen der Hunde reichten wir ihnen Wasser ad libitum. Bis zum unauffälligen Verhalten blieben die Hunde im Wachraum und wurden anschließend in den Tierstall gebracht.

2.3.5 Laboruntersuchungen

1. Für sämtliche Blutuntersuchungen wurde Venenblut genommen. Nachfolgende Methoden fanden Verwendung:

<u>Bilirubin:</u>	Bestimmung des Gesamtbilirubin (HENNING , 1960)
<u>Kreatinin:</u>	Bestimmung nach POPPER, MANDEL und MAYER (1960). Die Standardlösung wurde selbst hergestellt.
<u>Hämoglobin:</u>	Bestimmung als Cyan - Hämoglobin nach BETGE und SAVELSBERG im Photometer "Eppendorf" nach HINSBERG - LANG (1957).
<u>Hämatokrit:</u>	Methode nach VAN ALLEN mit 3000 U/min.
<u>Blutgase:</u>	Standard - Bikarbonat und Base - Excess wurden mit Hilfe des elektrophotometrisch bestimmten Ph-Wertes in äquilibrierten Proben bestimmt. Abgelesen wurden die Werte aus dem Astrup - Normogramm (ASTRUP, 1957)
<u>Serum- Enzyme:</u>	Die Serum - Enzyme GOT, GPT und die alkalische Phosphatase bestimmt wir mit dem Photometer "Eppendorf" mit der Bio- chemica Testkombination nach Boehringer.

2. Bei den Clearance - Untersuchungen bestimmten wir die exogene Inulin- und Paraaminohippursäure - Clearance sowie die endogene Kreatinin - Clearance. Die Bestimmung des Inulin erfolgte nach WALSER, DAVIDSON und ORLOFF (1955), der PAH nach BRATTON und MARSHALL (1939)

2.3.6 Statistische Auswertung

Für beide Versuchsserien wurden die Mittelwerte ($\bar{x}$) und die Streuung des Kollektivs ($\pm s$) nach den üblichen Formeln bestimmt:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$
$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$\bar{x}$ stellt die Einzelwerte und n die Gesamtzahl der Bestimmungen dar.

Die Signifikanz wurde mit Hilfe des "Student -t-Tests" bestimmt, dabei sahen wir p 0,05 als deutlich unterschiedlich an.

3. ERGEBNISSE

Den normotonen hämorrhagischen Schock überlebten alle Hunde der Kontrollgruppe. Bereits 6 Stunden nach Versuchsbeginn machten diese Hunde bei der äußerlichen Betrachtung einen weitgehend unauffälligen Eindruck. 24 Stunden nach Versuchsende ließ sich äußerlich keine Beeinflussung im Allgemeinbefinden bei diesen Hunden feststellen. Auch in den folgenden 2 Wochen traten keinerlei Komplikationen auf.

Alle Hunde der Experimentserie verstarben innerhalb von 6 Tagen nach Beginn der Oligämie (s. Tab. 1).

2 von 10 Hunden verstarben bereits 30 min. nach dem Blutentzug zur Erzeugung des hämorrhagischen Schocks.

Der Versuch, das akute Kreislaufversagen durch die sofortige Retransfusion von Plasmaexpandern, Injektionen von Strophantin und Kalzium zu beherrschen, zeigte keinen Erfolg. Makroskopisch ließ sich bei beiden Tieren durch die Sektion eine Todesursache nicht erkennen. Die übrigen 8 Hunde verstarben innerhalb von 30 - 124 Stunden nach dem Schock. Sie waren zunächst unauffällig aus der Narkose erwacht, zeigten normale Aktivität, normale Trink- und Freßlust, bis sie in eine zunehmende Apathie und Verschlechterung des Allgemeinzustandes verfielen. Die Todesursache ließ sich auch bei diesen Hunden makroskopisch nicht klären.

Hund Nr.:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Zeit nach Schock	30 h,	30 min	96 h	68 h	74 h	30 min	33 h	124 h	40 h	100 h

Tab. 1: Eintritt des Exitus letalis nach normotonem hämorrhagischen Schock bei Hunden mit 15 Tage lang bestehendem Verschlusßikterus.

3. 1 NIERENFUNKTIONSPRÜFUNG

Die Meßwerte der Nierenfunktion vor der Choledochusligatur und 6 Tage danach sind in Tab. 2 dargestellt. Die Tab. 3 zeigt die Meßwerte der Kontrollgruppe vor und 6 Tage nach dem Schock.

Hund Nr.	Kontroll Clearance				6 Tage nach der Op.			
	V	GFR	C _{Cr}	PAH	V	GFR	C _{Cr}	PAH
1	13,30	65,94	54,37	120,13	19,97	55,07	44,78	096,66
2	18,57	60,00	59,24	116,73	18,69	40,37	54,16	103,48
3	10,45	42,48	60,45	73,71	10,67	54,97	32,97	83,31
4	14,14	41,73	54,16	96,25	12,07	29,81	31,44	75,96
5	18,85	65,10	50,82	89,67	13,80	34,65	30,88	67,30
6	14,55	63,82	45,72	122,64	10,00	46,37	39,67	108,86
7	14,80	61,48	80,45	197,32	21,90	68,85	64,44	189,94
8	15,25	51,50	41,65	97,90	17,10	35,05	32,85	78,73
9	19,15	144,25	130,57	214,45	18,75	172,10	91,63	168,67
10	18,45	32,24	71,46	175,30	16,00	56,39	48,45	135,50

$\bar{x}$	15,57	67,85	63,98	130,41	15,87	59,33	47,12	110,81
$\pm s$	2,90	29,29	26,34	48,31	4,08	41,42	19,16	41,35
n	10	10	10	10	10	10	10	10

Tabelle 2: Meßwerte für Urinflow (V), Inulin -(GFR), Kreatinin - (C_{Cr}) und Paraaminohippursäure - Clearance (C_{PAH}). 6 Tage vor und 6 Tage nach der Choledochusligatur.

Hund Nr.	Kontrolle Schock				6 Tage nach Schock			
	V	GFR	C _{Cr}	PAH	V	GFR	C _{Cr}	PAH
1	15,2	51,46	41,39	97,79	18,6	49,34	43,62	171,30
2	12,3	60,86	57,91	188,01	9,7	73,44	62,98	127,59
3	8,4	80,03	56,23	101,89	9,5	84,32	63,20	101,89
4	19,1	148,24	131,26	212,43	21,0	156,24	135,30	218,43
5	19,8	103,50	95,73	143,14	16,8	84,46	81,30	141,46
6	18,0	121,70	108,10	153,90	19,5	122,30	112,40	160,35
7	18,04	81,79	69,38	176,30	17,5	76,40	67,35	171,48

$\bar{x}$	15,83	92,51	80,00	153,35	16,09	92,36	80,00	156,07
$\pm s$	4,17	34,24	32,46	42,93	4,63	35,51	32,04	37,27
n	7	7	7	7	7	7	7	7

Tabelle 3: Meßwerte für Urinflow (V), Inulin -(GFR), Kreatinin (C_{Cr}) und Paraaminohippursäure - Clearance (C_{PAH}) 6 Tage vor und 6 Tage nach dem Schock in der Kontrollgruppe.

3.1.1. Urinflow

Kontrollserie: Der Urinflow betrug vor dem Schock $15,83 \pm 4$, 17 ml/min. 6 Tage nach dem Schock wurde bei der Clearance- Untersuchung keine Veränderung im Verhalten des Urinflows festgestellt. Er hatte mit $16,09 \pm 463$ ml/min. die gleiche Größe wie der Kontrollwert vor dem Schock. Bei Hund 1. nahm der Urinflow nach dem Schock um 3,4 ml/min., d.h. um 22,36 % gegenüber dem Ausgangswert zu. Eine Abnahme um 21,14 % vom Ausgangswert mit 12,3 ml/min. auf 9,7 ml/min. am 6 Tag nach dem Schock fanden wir bei Hund Nr. 2. Bei den übrigen Hunden zeigten sich geringfügige Abweichungen von den Kontrollwerten.

Experimentserie:

Bei den praeoperativen Clearance - Untersuchungen der 10 Hunde unserer Verschlußikterusgruppe betrug der Urinflow $15,75 \pm 2,9$ ml/min. Am 6. Tag nach der Chole- dochusligatur war er mit $15,87 \pm 4,08$ ml/ min unver- ändert. Die auffälligsten Unterschiede zwischen den prae- und postoperativen Werten lagen bei den Hunden Nr. 1 und Nr. 7 vor. Hier kam es am 6. Tag der Verschlußikterus- phase zu einer Zunahme des Urinflows um 6,63 ml/min. bzw. um 7,10 ml/ min.

3.1.2 Inulin - Clearance

Kontrollserie: Für die Inulin - Clearance, die wir als Maß für die glomeruläre Filtrationsrate wählten, ermittel- ten wir vor dem Schock einen Kontrollwert von $92,5 \pm 34,2$ ml/ min. 6 Tage nach dem Schock zeigte die GFR keine Änderung ihres Ausgangswertes für das Kollektiv.

Die Hunde Nr. 2 und Nr. 4 zeigten für die Inulin - Clearance die stärkste Zunahme. Sie betrug 12,8 ml/min. bzw. 8,0 ml/min. Damit stiegen sie von 60,8 ml/min vor dem Schock auf 73,4 ml/min. nach dem Schock, bzw. von 148,2 ml/min auf 156,2 ml/min. an. Die auffälligste Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate fand sich bei Hund Nr. 5. Hier fiel sie von 103,5 ml/min vor dem Schock auf 84,4 ml/min nach dem Schock und verschlechterte sich somit um 18,4 % des Ausgangswertes.

Experimentserie: Der Ausgangswert für die Inulin - Clearance lag bei den Hunden der Experimentgruppe bei $67,8 \pm 29,2$ ml/min. In den ersten 6 postoperativen Tagen fiel die Inulin - Clearance gegenüber dem Kontrollwert um durchschnittlich 12,5 % ab. Am ausgeprägtesten war die Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate bei den Hunden Nr. 2, 5 und 10. Die Inulin - Clearance nahm bei Hund Nr. 2 von 60 ml/min auf 40,3 ml/min ab, d.h. um 32,2 % des Ausgangswertes. Bei Hund Nr. 5 fiel sie auf 53,2 % des Kontrollwertes, d. h. von 65,1 ml/min auf 34,6 ml/min und bei Hund Nr. 10 von 82, 2 ml/min auf 65,3 ml/min, d. h. also um 31,4 % des Ausgangswertes ab.

Bei den Hunden Nr. 3, 7 und 9 verbesserte sich die glomeruläre Filtrationsrate. Sie nahm bei Hund Nr. 3 von 42,2 ml/min praeoperativ auf 54,9 ml/min postoperativ zu und stieg damit um 29,4 %. Bei Hund Nr. 7 fanden wir einen Anstieg um 12,0 % des Ausgangswertes und bei Hund Nr. 9 war eine Zunahme der Inulin - Clearance von praeoperativ 144,2 ml/min auf 172,1 ml/min postoperativ zu verzeichnen. Hier verbesserte sich die glomeruläre Filtrationsrate um 19, 3 % des Kontrollwertes.

3.1.3 Kreatinin - Clearance

Kontrollserie: Für die Hunde unserer Kontrollserie zeigte die Kreatinin - Clearance ein ähnliches Verhalten wie die Inulin - Clearance. Der Ausgangswert betrug $80,0 \pm 32,4$ ml/min. 6 Tage nach dem Schock war keine Änderung des Mittelwertes zu verzeichnen. Er betrug $80,0 \pm 32,0$ ml/min. Dabei fanden wir die stärkste Veränderung bei Hund Nr. 5. Die Kreatinin - Clearance fiel um $14,3$ ml/min. von $95,7$ ml/min auf $81,3$ ml/min nach dem Schock ab. Sie verschlechterte sich somit um 15 % des Kontrollwertes.

Experimentserie: Für die Kreatinin - Clearance bestimmten wir bei unseren Versuchshunden mit Verschlußikterus einen Kontrollwert von $63,9 \pm 26,3$ ml/min. Bis zum 6.Tag der Verschlußikterusphase verringerte sich der Wert für die Kreatinin - Clearance auf $47,1 \pm 19,1$ ml/min; also um 26,3 % des Ausgangswertes. Der stärkste Abfall fand sich bei Hund Nr. 3. Hier nahm die Kreatinin - Clearance um 45,4 % des Kontrollwertes ab. Sie verringerte sich von praeoperativ $60,4$ ml/min auf $32,9$ ml/min postoperativ. Den geringsten Abfall bestimmten wir für Hund Nr. 2; bei ihm kam es zu einer Verschlechterung der Kreatinin - Clearance um nur 8,5 % des Kontrollwertes. Sie fiel von $59,2$ ml/min auf $54,1$ ml/min. ab.

3.1.4 PAH - Clearance

Kontrollserie: Bei unserer Kontrollserie betrug der Ausgangswert für die PAH - Clearance $153,3 \pm 42,9$ ml/min. Der durchschnittliche Wert der PAH - Clearance veränderte sich bis zum 6. Tag nach dem Schock nicht. Dabei war die stärkste Zunahme bei Hund Nr. 1 zu verzeichnen, bei dem die PAH - Clearance von ursprünglich

97,7 ml/min auf 171,3 ml/min anstieg, d. h. also um 75,1 % des Kontrollwertes. Die auffälligste Abnahme fand sich bei Hund Nr. 2, bei dem die PAH - Clearance von 188,0 auf 127,5 ml/min. abfiel. Sie verschlechterte sich damit um 32, 1 %.

Experimentserie: Die PAH - Clearance fiel bis zum 6. postoperativen Tag um durchschnittlich 15, 0 % des Ausgangswertes, von ursprünglich $130,4 \pm 48, 3$ ml/min auf $110,8 \pm 41,3$ ml/min ab. Die ausgeprägteste Abnahme fanden wir bei Hund Nr. 5. Hier fiel die PAH - Clearance von praeoperativ 89,6 ml/min auf 67,3 ml/min, d. h. um 25, 9 % des Kontrollwertes. Bei Hund Nr. 7 ermittelten wir den geringsten Abfall. Die PAH - Clearance verringerte sich von ursprünglich 197,3 ml/min auf 189,9 ml/min nach der Choledochusligatur. Nur bei Hund Nr. 3 fand sich eine geringe Verbesserung der PAH - Clearance. Sie nahm um 14,1 % des Kontrollwertes zu und stieg von praeoperativ 73,7 ml/min auf postoperativ 83,3 ml/min.

3.2 NORMOTONER HÄMORRHAGISCHER SCHOCK

3.2.1 Entblutung

Bei unseren Versuchstieren beider Serien wurde der Blutentzug so lange vorgenommen, bis der systolische Blutdruck auf 50 mm Hg gesenkt war. Die Werte für die Entblutungszeit, die Reinfusionszeit, das Entblutungsvolumen, die abgegebene Blutmenge kg / Körpergewicht und das gesamte Reinfusionsvolumen sind in Tab. 4 wiedergegeben.

Hund Nr.	kg	Entblutungs- zeit (min)	Reinfusions- zeit (min)	Blutabgabe bis So mäßig (ml)	Blutabgabe bis So mäßig (ml/kg KG)	Reinfusions- Volumen (ml)
1	18,0	10	13	460,0	25,0	610,0
2	23,5	12	+	500,0	21,3	--
3	18,5	10	15	560,0	30,1	710,0
4	17,8	12	15	470,0	26,5	630,0
5	16,0	12	14	540,0	33,7	690,0
6	22,8	5	+	210,0	9,3	--
7	30,5	16	20	750,0	24,6	950,0
8	22,0	12	14	500,0	22,7	650,0
9	24,3	14	19	710,0	29,2	910,0
10	26,3	16	20	780,0	29,7	980,0

$\bar{x}$	21,97	11,90	16,25	548,0	25,21	766,25
$\pm s$	4,48	3,21	2,92	167,92	6,74	153,80
n	10	10	8	10	10	8

1	23,2	17	22	650,0	28,1	1100,0
2	26,8	19	22	850,0	31,7	1100,0
3	28,0	25	27	1050,0	37,5	1350,0
4	19,0	12	16	600,0	31,6	800,0
5	21,5	14	18	650,0	30,2	900,0
6	25,0	17	21	750,0	30,0	1050,0
7	23,0	16	20	600,0	26,1	1000,0

$\bar{x}$	23,79	17,14	20,86	735,71	30,74	1047,86
$\pm s$	5,09	4,14	3,48	165,11	3,58	174,23
n	7	7	7	7	7	7

Entblutungszeit, Reinfusionszeit und entzogenes Blutvolumen in Schockexperimenten bei Hunden mit 15-tägigem Verschlussikterus (obere Tabelle)
Entblutungszeit, Reinfusionszeit und entzogenes Blutvolumen in Schockexperimenten bei gesunden Hunden (Kontrollgruppe) (untere Tabelle)

Tab. 4

Kontrollserie: Bei den 7 Versuchstieren unserer Kontrollserie belief sich die Entblutungszeit im Mittel auf $17,14 \pm 4,14$ min. Die Extremwerte von 12 min und 25 min fanden wir bei den Hunden Nr. 3 und 4. Für diese Tiere zeigte sich auch, daß beim Entblutungsvolumen Extremwerte vorliegen, bei Hund Nr. 3 betrug es 1050 ml bzw. 37,5 ml/kg Körpergewicht und bei Hund Nr. 4 600 ml; das Entblutungsvolumen bezogen auf das Körpergewicht betrug bei diesem Hund 31,6 ml/kg. Der Mittelwert des entzogenen Blutvolumens errechnete sich mit $735,7 \pm 165,11$ ml bzw. $30,74 \pm 3,58$ ml/kg Körpergewicht.

Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht unserer Versuchstiere von $23,79 \pm 3,09$ kg war Hund Nr. 3 mit 28,0 kg das schwerste Versuchstier und Hund Nr. 4 hatte mit 19,0 kg das niedrigste Gewicht. Für Hund Nr. 3 ergab sich dabei mit 1050,0 ml auch das Maximum des Entzugsvolumens. Bei Hund Nr. 4 betrug das abgegebene Blutvolumen 600 ml. Ein gleich großes Entblutungsvolumen lag bei Hund Nr. 7 vor; es belief sich auf 600 ml bzw. $26,1$ ml/kg Körpergewicht. Dieser Hund hatte dabei mit 23,0 kg ein deutlich größeres Körpergewicht als Hund Nr. 4.

Umgekehrt fanden wir für Hund Nr. 2 und 3 bei einem nur wenig differierenden Körpergewicht von 26, 8 kg bzw. 28,0 kg deutlich unterschiedliche Werte für das Entzugsvolumen. Bei Hund Nr. 2 lag es mit 850 ml um 200 ml niedriger als bei Hund Nr. 3. Das abgegebene Blutvolumen bezogen auf das Körpergewicht hatte dabei für Hund Nr. 2 einen Wert von $31,7$ ml/kg und für Hund Nr. 3 von $37,5$ ml/kg.

Das Reinfusionsvolumen hatte im Mittel eine Größe von $1042,0 \pm 174,23$ ml und variierte im einzelnen zwischen 1350,0 ml für Hund Nr. 3 und 800 ml für Hund Nr. 4. Die durchschnittliche Reinfusionszeit betrug $20,86 \pm 3,48$ min. Sie bewegte sich zwischen den Extremwerten von 27 min bei Hund Nr. 3 und 16 min bei Hund Nr. 4

Experimentserie: Die durchschnittliche Entblutungszeit betrug bei den 10 hunden unserer Verschlußikterusgruppe $11,90 \pm 3,21$ min. Sie bewegte sich dabei zwischen den Extremwerten von 5 min bei Hund Nr. 6 und 16 min bei Hund Nr. 7 bzw. 10. Bei den Hunden Nr. 6 und 10 ergaben sich dabei auch die Extremwerte für das Entblutungsvolumen von 210,0 ml bzw. 780,0 ml. Das durchschnittliche Entblutungsvolumen lag bei $548,0 \pm 167,92$ ml.

Die entzogene Blutmenge betrug im Mittel $25,21 \pm 6,74$ ml/kg und schwankte im einzelnen zwischen 9,3 ml/kg bei Hund Nr. 6 und 33,7 ml/kg Körpergewicht bei Hund Nr. 5.

Hinsichtlich des Körpergewichts variierten die Versuchstiere zwischen 16,0 kg für Hund Nr. 5 und 30,5 kg für Hund Nr. 7. Das Durchschnittsgewicht betrug $21,97 \pm 4,48$ kg. Dabei ergab sich für Hund Nr. 5 das Maximum des Entzugsvolumens. Die entzogene Blutmenge lag bei 540 ml. Bei Hund Nr. 7 hatte das Entzugsvolumen, bezogen auf das Körpergewicht eine Größe von 24,6 ml/kg bei einem Absolutvolumen von 750 ml. Ein gleich großes Entzugsvolumen von 25,0 ml/kg Körpergewicht fand sich praktisch bei Hund Nr. 1. Dieser Hund hatte dabei ein wesentlich geringeres Körpergewicht als Hund Nr. 7; es betrug nur 18,0 kg, der Hund Nr. 7 war 30,5 kg schwer.

Bei der umgekehrten Betrachtungsweise ergab sich für die praktisch gleichgewichtigen Hunde Nr. 2, 6 und 8 mit einem Körpergewicht von 23,5 kg bzw. 22, 8 kg sowie 22,0 kg ein unterschiedliches Entblutungsvolumen von 21,3 ml/kg, 9,3 ml/kg und 22,7 ml/ kg Körpergewicht. Die entzogene Blutmenge hatte eine Größe von 500,0 ml bei den Hunden Nr. 2 und 8 bzw. 210,0 ml bei Hund Nr. 6.

Das durchschnittliche Reinfusionsvolumen betrug bei den Hunden der Experimentserie 766,25 ml. Es bewegten sich im einzelnen die Werte zwischen 610,0 ml bei Hund Nr. 1 und 980 ml bei Hund Nr. 10.

Die Reinfusionszeit betrug $16,25 \pm 2,92$ min und schwankte zwischen 13,0 min bei Hund Nr. 1 und 20 min bei Hund Nr. 7 und 10.

Für beide Versuchsserien ließ sich keine eindeutige Korrelation zwischen Entblutungsvolumen und Körpergewicht aufzeigen.

3.2.2 Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdruckes

Kontrollserie: Bei den 7 Hunden der Kontrollserie betrug der Ausgangswert für den systolischen Blutdruck im Mittel 128 mm Hg und der diastolische Blutdruck 87 mm Hg (a. Abb. 2 a).

Nach einer durchschnittlichen Entblutungszeit von $17,14 \pm 4,14$ min hatte sich der systolische Blutdruck auf einen Mittelwert von 46 ± 8 mm Hg und der diastolische Blutdruck auf 37 ± 6 mm Hg gesenkt. 20 min nach der Entblutung hatte sich der systolische Blutdruck bereits um 24 mm Hg auf 70 ± 9 mm Hg, der diastolische Blutdruck um 18 mm Hg auf 55 ± 6 mm Hg erhöht. Die Blutdruckamplitude hatte hier einen Wert von 15 mm Hg und lag damit nur um 6 mm Hg höher als der 0 - Zeitwert von 9 mm Hg. Nach weiteren 20 min vergrößerte sich die Blutdruckamplitude um 7 mm Hg und hatte eine Größe von 22 mm Hg.

Der systolische Blutdruck betrug 40 min nach dem Blutentzug 89 ± 16 mm Hg und lag somit um 43 mm Hg höher als der 0 - Zeitwert. Der diastolische Blutdruck betrug 67 ± 10 mm Hg und lag damit nur 30 mm Hg über dem 0-Zeitwert. Am Ende der 90 - minütigen Oligämie - Zeit betrugen der systolische und der diastolische Blutdruck 110 ± 15 mm Hg bzw. 83 ± 10 mm Hg. Sie lagen damit nur 18 mm Hg bzw. 4 mm Hg unter dem Ausgangswert. Unmittelbar nach der Retransfusion erreichten der systolische Blutdruck mit $134,0 \pm 11$ mm Hg und der diastolische Blutdruck mit 98 ± 4 mm Hg bereits Werte, die 6 mm Hg bzw. 11 mm Hg über den Ausgangswerten lagen.

Die Blutdruckamplitude hatte also eine Größe von 36 mm Hg und lag damit nur 5 mm Hg unter dem Ausgangswert. Auch 60 min nach Ende der Retransfusion änderten sich die Werte für den systolischen und diastolischen Blutdruck praktisch nicht; der systolische und diastolische Blutdruck betrugen 130 ± 8 mm Hg und 97 ± 6 mm Hg. Bis zum Ende der Beobachtungszeit lagen beide Werte in der gleichen Größenordnung wie 60 min nach der Retransfusionszeit.

Experimentserie: Bei den 10 Hunden, die zunächst einen kompletten extrahepatischen Verschlußikterus operativ angelegt bekamen, betrug der Ausgangswert für den systolischen Blutdruck im Mittel $100,6 \pm 13,9$ mm Hg; der diastolische Blutdruck betrug $83,7 \pm 10,9$ mm Hg (Abb. 2).

Nach einer durchschnittlichen Entblutungszeit von $11,9 \pm 3,21$ min hatten sich der systolische Blutdruck auf einen mittleren Wert von $48,5 \pm 4,1$ mm Hg und der diastolische Blutdruck auf $38,7 \pm 6,0$ mm Hg gesenkt. 40 min nach der Entblutung hatte sich der systolische Blutdruck bereits um 22,6 mm Hg auf $71,1 \pm 5,2$ mm Hg, der diastolische Blutdruck um 20,3 auf $59,0 \pm 6,6$ mm Hg erhöht.

Abb. 2 a:

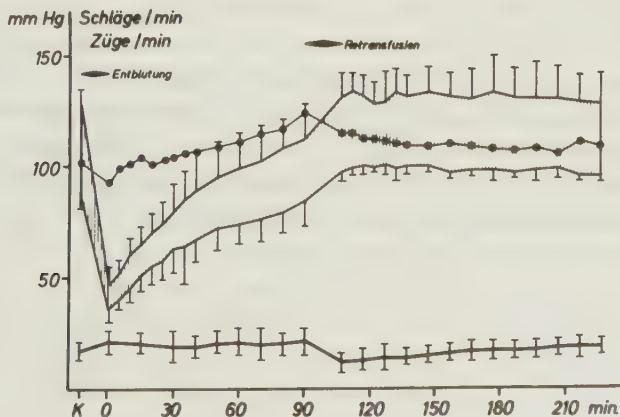


Abb. 2 b:

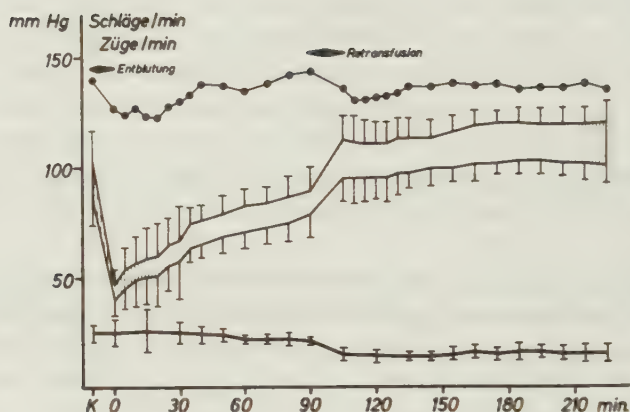


Abb. 2 a und b: Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdruckes, der Pulsfrequenz (obere Kurve) und der Atemfrequenz (untere Kurve) nach der Entblutung und Retransfusion. Kontrollgruppe (Abb. 2 a): $n = 7$ Experimentgruppe (Abb. 2 b) $n = 10$. Angegeben sind die Mittelwerte und die Streuung des Kollektivs.

Die Blutdruckamplitude änderte sich nicht wesentlich bei einem Wert von 12 mm Hg gegenüber dem 0 - Zeitwert von 10 mm Hg. Auch nach weiteren 20 min stellten wir keine Änderung der Blutdruckamplitude fest, die eine Größe von 12 mm Hg erwies. Der systolische Blutdruck betrug 60 min nach der 0- Zeit $77,25 \pm 8,0$ mm Hg und lag somit nur um 23 mm Hg unter dem Ausgangswert. Der diastolische Blutdruck betrug 65,6 $\pm$ 9,03 mm Hg und lag damit nur um 18 mm Hg unter dem Ausgangswert.

Am Ende der 90 - minütigen Oligämiezeit betrugen der systolische und der diastolische Blutdruck 85 ± 9 mm Hg, bzw. $73 \pm 9,5$ mm Hg. Sie lagen damit nur um 15 mm Hg bzw. 10 mm Hg unter dem Ausgangswert.

Unmittelbar nach der Retransfusion erreichten der systolische Blutdruck mit 105 mm Hg und der diastolische Blutdruck mit 89 mm Hg bereits Werte, die 5 mm Hg bzw. 6 mm Hg über den Ausgangswerten lagen. Die Blutdruckamplitude betrug also 15 mm Hg und erreichte damit praktisch die gleiche Größe wie zu Beginn der Entblutung; hier hatte sie einen Wert von 16,9 mm Hg. Zu einem weiteren Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks kam es bis zur 40 min nach Ende der Retransfusionszeit. Zu diesem Zeitpunkt betrug der systolische Blutdruck 109 mm Hg, der diastolische Blutdruck 92 mm Hg. Damit lagen systolischer und diastolischer Blutdruck nur 8 mm Hg über dem Ausgangswert. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes änderte sich der Blutdruck praktisch nicht mehr: der systolische Blutdruck lag mit 112 mm Hg, der diastolische Blutdruck mit 92 mm Hg in der gleichen Größenordnung wie 40 min nach der Retransfusion.

3.2.3 Pulsverhalten:

Kontrollserie: Der Kontrollwert der Pulsfrequenz betrug im Mittel 102 Herzschläge/min. Nach dem Blutentzug sank die Herzfrequenz um 10 Herzschläge/min auf einen Wert von 92 Herzschlägen /min. 60 min nach der Entblutung stieg die Herzfrequenz auf einen Wert von 112 Schlägen /min an und lag damit nur um 10 Schläge/min über dem Ausgangswert. Einen Wert von 125 Schlägen/min erreichte die Herzfrequenz in der 90.min nach dem Blutentzug und lag damit um 23 Schläge/min deutlich über dem Ausgangswert von 102 Schlägen/min.

Unmittelbar nach der Blutrückgabe ging die Herzfrequenz um 10 Schläge/min auf einen Wert von 115 Schlägen/min zurück. Zu einem weiteren Rückgang der Pulsfrequenz kam es bis zur 40. min nach Ende der Retransfusion. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Herzfrequenz 108 Schläge/min und lag somit in der gleichen Größenordnung wie zu Beginn der Entblutung; hier betrug die Pulsfrequenz 102 Schläge/min. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes änderte sich die Pulsfrequenz praktisch nicht mehr: hier hatte sie einen Wert von 110 Schlägen/min.

Experimentserie:

Der Kontrollwert betrug im Mittel 140 ± 14 Herzschläge/min. Nach dem Blutentzug sank die Herzfrequenz um 15 Schläge/min auf einen Wert von 125 Schlägen/min. 30 min nach der Entblutung stieg die Herzfrequenz auf einen Wert von 130 Herzschlägen/min und lag damit nur um 5 Schläge/min über der 0 - Zeitfrequenz. Bis zur 60 min nach dem Blutentzug stieg die Herzfrequenz auf einen Wert von 138 Schlägen/min und lag damit in der gleichen Größenordnung wie der Kontrollwert. Bis zu dem Retransfusionszeitpunkt in der 90. min stieg die Herzfrequenz auf einen Wert von 148 Schlägen/min und lag somit um 23 Schläge/min über der 0 - Zeitfrequenz: sie hatte einen Wert von 125 Schlägen/min. Unmittelbar nach der Blutrückgabe fiel die Herzfrequenz nur um 8 Schläge/min auf 140 Schläge/min ab. 20 min nach der Retransfusion hatte die Herzfrequenz einen Wert von 135 Schlägen/min. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes änderte sich die Herzfrequenz nicht mehr; sie hatte einen Wert von 132 Schlägen/min.

3.2.4 Das Verhalten der Atemfrequenz

Kontrollserie: Der Ausgangswert der Atemfrequenz betrug im Mittel 16 ± 3 Atemzüge/min. Nach dem Blutentzug blieb die Atemfrequenz mit einem Wert von 17 Atemzügen/min praktisch unverändert. Am Ende der Oligämiezeit betrug die Atemfrequenz 20 Atemzüge/min und lag damit nur um 4 Züge/min über dem Kontrollwert. Unmittelbar nach der Retransfusion ging die Atemfrequenz um 7 Züge/min auf einen Wert von 13 Zügen/min gegenüber dem 90 - minütigen Wert von 20 Zügen/min zurück. Im weiteren Verlauf stieg die Atemfrequenz an und hatte am Ende des Beobachtungszeitraumes einen Wert von 22 Zügen /min.

Experimentserie: Die Atemfrequenz betrug vor der Entblutung 25 ± 5 Atemzüge/min. Nach dem Blutentzug blieb sie mit einer Frequenz von 25 ± 6 Atemzüge/min praktisch unverändert. Erst in der 60. min nach der Entblutung zeigte die Atemfrequenz eine Veränderung: hier hatte sie einen Wert von 21 Atemzügen/min und damit eine Abnahme von 4 Atemzügen/min gegenüber dem Ausgangswert. Bis zum Beginn der Retransfusion fiel die Atemfrequenz von 21 Atemzügen/min auf 15 Atemzügen/min und zeigte damit eine Abnahme von 10 Atemzügen/min gegenüber dem Ausgangswert. 160 min nach der Entblutung betrug die Atemfrequenz 18 Atemzüge/min und blieb bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes unverändert.

3.3 LABORUNTERSUCHUNGEN

3.3.1 Serumkreatinin

Das Verhalten des Serumkreatinins bei den Versuchstieren beider Gruppen ist in der Abb. 3 wiedergegeben.

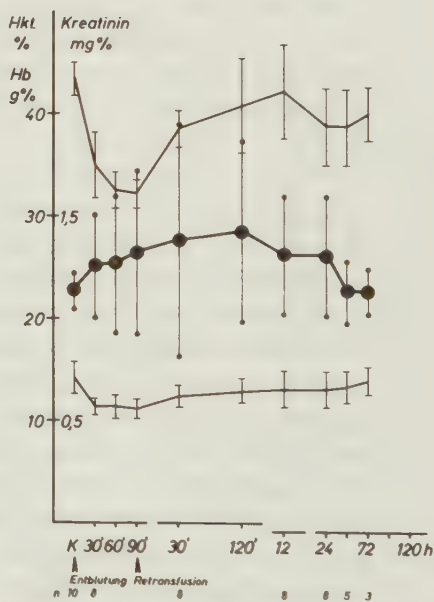
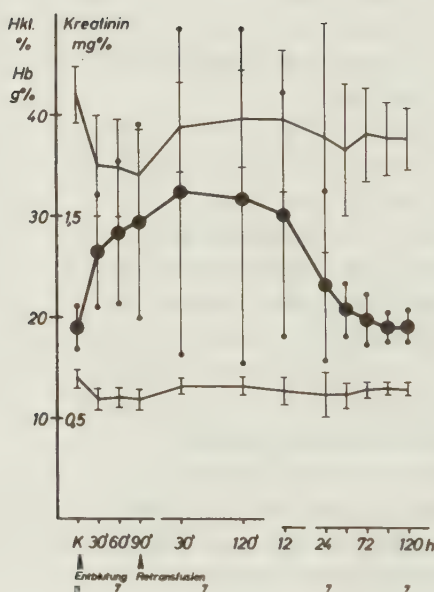


Abb. 3 a und b:

Verhalten des Serumkreatinins (mittlere Kurve) in der Kontrollgruppe (3a) und in der Verschlußikterusgruppe (3b) in den ersten 120 Stunden nach dem Schock. Verhalten des Hämoglobins (untere Kurve) und des Hämatokrits (obere Kurve). Angegeben sind die Mittelwerte und die Streuung des Kollektivs.

Kontrollserie: Das Serumkreatinin stieg von $0,95 \pm 0,10$ mg% vor dem Blutentzug auf $1,48 \pm 0,48$ mg % am Ende der Oligämiezeit an. 2 Std. nach der Blutrückgabe war eine Erhöhung des Serumkreatinins zu verzeichnen, die jedoch statistisch nicht zu sichern war, hier erreichte das Serumkreatinin einen Wert von $1,60 \pm 0,82$ mg%. In den folgenden Tagen nach dem Schock fiel das Serumkreatinin dann wieder ab. Es betrug 24 Std. nach dem hämorrhagischen Schock $1,21 \pm 0,38$ mg % und am 3. Tag lag es mit $1,10 \pm 0,13$ mg % nur wenig über den Kontrollwerten.

Experimentserie: Der Serumkreatininspiegel (Abb.3) sank von einem praeoperativen Wert mit $1,27 \pm 0,29$ mg % innerhalb der ersten 24 Std. nach der Choledochusligatur auf einen Wert von $1,19 \pm 0,33$ mg % ab. Am 2. postoperativen Tag lag das Serumkreatinin bereits wieder in der gleichen Größenordnung wie vor der Operation und stellte sich im weiteren Verlauf bis zum 6. Tag während des Verschlußikterus auf einen Wert von $1,27$ mg % ein. Während der Oligämiezeit stieg das Serumkreatinin innerhalb von 2 Std. deutlich an. Von einem Ausgangswert mit $1,14$ mg % $\pm 0,9$ mg% stieg das Serumkreatinin auf $1,43 \pm 0,44$ mg % an. Im weiteren Verlauf fiel das Serumkreatinin jedoch wieder deutlich ab. 3 Tage nach der Oligämiezeit betrug der Serumkreatininspiegel $1,14 \pm 0,11$ mg%. Zu diesem Zeitpunkt bestand also keine Erhöhung des Serumkreatinins in dieser Gruppe. Ein signifikanter Unterschied beider Tierkollektive konnte nicht nachgewiesen werden. Hierfür dürfte die ausgesprochen starke Streuung der Einzelwerte zu den verschiedenen Bestimmungsmöglichkeiten gegenüber den Ausgangswerten verantwortlich sein.

3.3.2 Hämoglobin und Hämatokrit

Hämoglobin und Hämatokrit verhielten sich für beide Versuchsserien etwa parallel (s. Abb. 3 a und b).

Bei der Experimentserie hatte das Hämoglobin einen Ausgangswert von $14,14 \pm 1,65$ g% bei einem Hämatokrit von $42,2 \pm 3,8$ Vol%. 30 min nach dem Blutentzug fiel der Wert für das Hämoglobin auf $11,9 \pm 1,7$ g% ab. Der Hämatokrit fiel auf $35,1 \pm 2,8$ Vol% ab. Die Werte für Hämoglobin und Hämatokrit blieben während der 90 min andauernden Oligämiezeit praktisch unverändert. Erst 30 min nach der Retransfusion stellten wir einen Anstieg des Hämoglobins und des Hämatokrits fest. Das Hämoglobin stieg auf $13,0 \pm 0,8$ g% an. Gleichzeitig stieg der Hämatokrit auf $39,2 \pm 4,3$ Vol% an. 120 min nach der Retransfusion betrug das Hämoglobin $13,2 \pm 0,9$ g%, der Hämatokrit $40,0 \pm 4,6$ Vol%. Damit lagen die Werte nur sehr geringfügig unter ihren Ausgangswerten.

3.3.3 Standardbikarbonat und base - excess

Das Verhalten des Standardbikarbonats und des base-excess nach dem Schock ist für beide untersuchten Hundegruppen in der Tab. 5 aufgezeigt. Das Standardbikarbonat hatte einen Ausgangswert von $20,93 \pm 1,06$ mVal/l. bei der Verschlussikterusgruppe. Während der ersten 6 Stunden nach dem Schock kam es zu einem Abfall des Standardbikarbonats auf $16,19 \pm 0,68$ mVal/l. Nach weiteren 6 Stunden stieg es jedoch wieder auf einen Wert von $21,58 \pm 5,44$ mVal/l an und erreichte damit den Ausgangswert. Die Kontrollgruppe wies einen Ausgangswert von $21,47 \pm 2,08$ mVal/l auf. Bei dieser Gruppe wurde ebenfalls eine Verminderung des Standardbikarbonats in den ersten 6 Std. festgestellt. Nach weiteren 6 Std. wurden auch hier die Ausgangswerte vor dem hämorrhagischen Schock erreicht.

Der base - excess wies bei der Experimentserie einen Ausgangspunkt von $- 4,13 \pm 1,28$ mVal/l, bei der Kontrollgruppe einen Wert von $- 2,10 \pm 1,27$ mVal/l auf. 6 Std. nach der Oligämiezeit wurde ein base - excess von $- 10,08 \pm 1,03$ mVal/l in der Verschlußikterusgruppe gemessen, bei der Kontrollgruppe betrug der Wert $- 8,59 \pm 3,347$ mVal/l. Die Ausgangswerte wurden weitere 6. Std. später erreicht.

Standard-Bicarbonat : Ikterusgruppe						Kontrollgruppe					
Hund	K	6	12	24	48	K	6	12	24	48	
Nr		Std.	Std.	Std.	Std.		Std.	Std.	Std.	Std.	
1	20,3	17,1	20,2	19,9		18,2	21,6	21,4	25,5	26,7	
2	19,7					24,5	20,9	22,9	22,1	25,4	
3	21,4	17,1	10,8	22,3	21,4	19,6	15,7	17,1	25,5	19,2	
4	20,0	16,0	20,2	22,2	20,0	21,6	15,7	21,7	21,5	19,4	
5	22,3	15,7	23,1	21,0	22,3	22,8	17,1	20,2	20,5	23,1	
6	22,8					22,3	15,7	19,8	19,8	24,8	
7	21,3	16,5	21,1	20,2		21,3	15,4	21,7	21,2	21,1	
8	19,8	15,2	23,9	19,9	19,9						
9	21,2	16,2	30,4	24,4							
10	20,5	15,7	22,9	22,3	22,3						
$\bar{x}$	20,93	16,19	21,58	21,53	21,18	21,47	17,44	20,69	22,27	22,81	
$\pm s$	1,06	0,68	5,44	1,57	1,18	2,08	2,67	1,89	2,53	2,99	
n	10	8	8	8	5	7	7	7	7	7	

Base-Excess : Ikterusgruppe						Kontrollgruppe					
1	- 5,0	- 9,0	- 5,1	- 5,5		- 2,5	- 3,2	- 3,5	+ 1,2	+ 2,9	
2	- 4,7					0	- 4,2	- 1,0	- 1,2	+ 1,3	
3	- 3,7	- 9,0	- 10,8	- 2,2	- 3,7	- 1,1	- 11,6	- 8,5	+ 1,2	- 2,4	
4	- 5,3	- 11,0	- 5,1	- 2,6	- 5,3	- 3,3	- 11,3	- 3,2	- 3,2	- 4,1	
5	- 2,3	- 11,3	- 1,5	- 4,2	- 2,3	- 1,8	- 9,0	- 5,1	- 4,5	- 1,5	
6	- 1,8					- 2,3	- 11,0	- 4,8	- 5,6	+ 0,4	
7	- 3,7	- 9,8	- 4,1	- 5,1		- 3,7	- 9,8	- 3,5	- 3,2	- 4,1	
8	- 5,8	- 10,2	- 0,5	- 5,5	- 5,5						
9	- 4,2	- 9,0	+ 6,8	0							
10	- 4,8	- 11,3	- 3,9	- 2,2	- 2,2						
$\bar{x}$	- 4,13	- 10,08	- 3,03	- 3,41	- 3,80	- 2,10	- 8,59	- 4,23	- 2,19	- 1,07	
$\pm s$	1,28	1,03	5,02	1,98	1,58	1,27	3,47	2,30	2,68	2,70	
n	10	8	8	8	5	7	7	7	7	7	

Verhalten von Standard-Bicarbonat und Base-Excess bei Hunden mit 15 tägigem Verschlußikterus vor und nach Schock (linke Tabelle)
 Verhalten von Standard-Bicarbonat und Base-Excess bei Hunden vor und nach dem Schock (Kontrollgruppe) (rechte Tabelle)

Tab. 5: Verhalten von Standardbikarbonat und base-excess bei Hunden mit 15 - tägigem Verschlußikterus vor und nach dem Schock (li. Tabelle). Verhalten von Standardbikarbonat und base - excess bei Hunden vor und nach dem Schock (Kontrollgruppe; rechte Tabelle).

3.3.4 Serumbilirubin

In der Kontrollserie zeigte das Serumbilirubin vor dem Schock einen Wert von $0,22 \pm 0,02$ mg %, es veränderte sich auch nach dem Schock nicht. Kein Hund zeigte einen Ikterus.

In der Experimentgruppe von 10 Hunden betrug der Serumbilirubinspiegel vor der Choledochusligatur $0,20 \pm 0,05$ mg%. Bereits innerhalb von 24 Std. nach der Choledochusligatur kam es zu einem steilen Anstieg des Serumbilirubins auf $4,18 \pm 1,32$ mg% (s.Tab. 6). Auch in den folgenden 5 Tagen erhöhte sich der Serumbilirubinspiegel weiter. Er betrug am 2. postoperativen Tag $4,77 \pm 1,2$ mg%. Am 6. Tag des Verschlußikterus erreichte das Serumbilirubin mit $5,83 \pm 1,55$ mg % seinen höchsten Wert vor dem Schock. Bis zum 15. Tag nach der Choledochusligatur, dem Schocktermin, änderte sich das Bilirubin praktisch nicht weiter. Es hatte einen Wert von $5,65 \pm 1,2$ mg %. Innerhalb nach 24 Std. nach Durchführung des Schockversuches kam es zu einem Anstieg des Serumbilirubinspiegels auf $6,58 \pm 1,45$ mg%. Auch am 2. Tag nach dem Schock war das Serumbilirubin noch deutlich gegenüber dem kurz vor der Durchführung des Schockversuches bestimmten Wert erhöht. Es betrug $6,25 \pm 1,7$ mg%. Erst am 3. Tag nach dem Schock war dann wieder ein geringer Abfall des Serumbilirubins auf $5,06 \pm 0,85$ mg% zu verzeichnen.

		Postoperative Tage				
		K	1.	2.	3.	6.
Bilirubin	$\bar{x}$	0,2	4,18	4,77	4,94	5,83
	$\pm s$	0,05	1,32	1,28	1,60	1,55
Kreatinin	$\bar{x}$	1,27	1,19	1,28	1,26	1,29
	$\pm s$	0,25	0,33	0,26	0,38	0,28
	n	10	10	10	10	10

Tab. 6: Das Verhalten von Bilirubin (mg%) und Kreatinin (mg%) im Serum bei der Experimentgruppe während der ersten 6 Tage nach der Choledochusligatur. Angegeben sind die Mittelwerte u. die Streuung des Kollektivs.

3.3.5 Serum - Enzyme

Die Aktivität für SGOT , SGPT und alkalische Phosphatase wurde in der Kontrollgruppe nach dem Schock 6 Tage lang gemessen, in der Experimentgruppe nur über 3 Tage. Diese Werte sind in Abb. 4 a und b dargestellt.

Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT)

Kontrollserie: Der Kontrollwert für die SGOT - Aktivität betrug vor Durchführung des Schockversuches $12,9 \pm 4,4$ mU/ml. 24 Std. nach dem Schock stieg die SGOT - Aktivität auf einen Wert von $17,5 \pm 5$ mU/ml an und lag damit nur um $4,6$ mU/ml über dem Ausgangswert. In den folgenden Tagen war ein leichter Rückgang auf $16,0$ mU/ml zu verzeichnen. 6 Tage nach dem Schock lagen praktisch wieder Normwerte vor.

Experimentserie: Bei unserer Verschlußikteruserie stieg die SGOT - Aktivität nach der Operation steil von $9,07$ mU/ml auf einen Mittelwert von $784,7$ mU/ml am 1. postoperativen Tag an. Es folgte dann in den nächsten 5 Tagen eine Aktivitätsabnahme. Am 2. Tag nach der Operation fiel die SGOT auf $175,57$ mU/ml ab und am 6. Tag betrug sie nur noch $62,9$ mU/ml.

Bis zum Schocktermin am 15. postoperativen Tag ging die Aktivität langsamer zurück. Sie lag unmittelbar vor dem Schockversuch im Mittel bei 50 ± 22 mU/ml.

Einen erneuten Anstieg zeigte die SGOT nach dem Schock. 3 Tage nach Ende des Schockzustandes hatte sie eine Aktivität von 70 ± 45 mU/ml und lag damit um 20 mU/ml über dem Wert vor dem Schock.

Abb. 4 a:

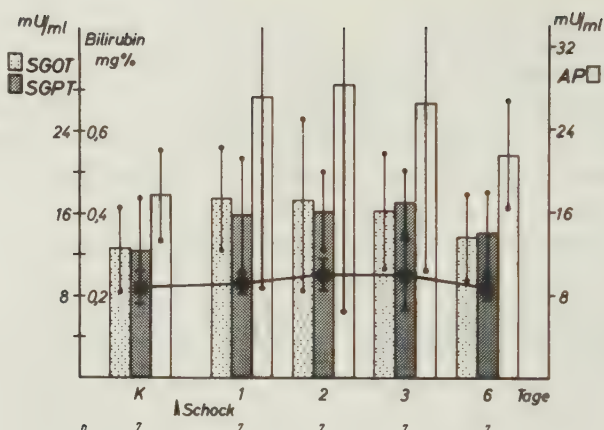


Abb. 4 b:

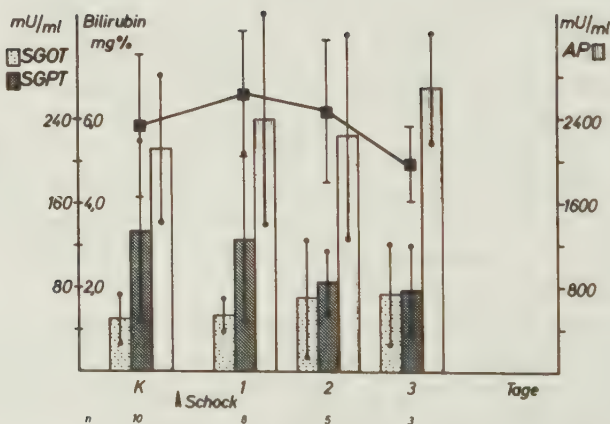


Abb. 4 a und b:

Verhalten von Serumbilirubin sowie der Serumenzyme: GOT, GPT und alkalische Phosphatase in den ersten 6 Tagen nach dem Schock in der Kontrollgruppe (4 a) und den ersten 3 Tagen nach dem Schock bei der Verschlüßikterusgruppe (4b). Angegeben sind die Mittelwerte und die Streuung des Kollektivs.

Glutamat - Pyruvat-Transaminase (SGPT):

Kontrollserie: Der Kontrollwert der SGPT lag im Durchschnitt bei $12,4 \pm 5$ mU/ml. Innerhalb von 24 Std. nach dem Schock stieg die Enzymaktivität auf einen Wert von $16,0 \pm 5,2$ mU/ml an und zeigte damit eine Aktivitätszunahme um $3,6$ mU/ml. Am 3. Tag betrug die Aktivität $17,1 \pm 3$ mU/ml. Bis zum 6. Tag nach Ausführung unseres normotonen hämorrhagischen Schockes lag die Enzymaktivität mit $13,8 \pm 4$ mU/ml bereits nur noch $1,4$ mU/ml über dem Kontrollwert.

Experimentserie: Gegenüber dem Kontrollwert von $10,85 \pm 4,3$ mU/ml erhöhte sich die SGPT am 1. Tag nach Legen des kompletten Verschlusses der extrahepatischen Gallenwege auf $601,34 \pm 522$ mU/ml. Im weiteren Verlauf fiel die SGPT - Aktivität ab und lag am 6. postoperativen Tag bei $221,90 \pm 176$ mU/ml. Bis zum Schockversuch am 15. Tag ging die SGPT auf 135 ± 82 mU/ml zurück. Auch nach dem hämorrhagischen Schock, im Gegensatz zum SGOT - Verhalten, setzte sich der Rückgang der SGPT - Aktivität fort. Sie betrug am 3. Tag nach dem Schock 79 ± 41 mU/ml und lag damit um 56 mU/ml unter dem Wert vor dem Schock.

Alkalische Phosphatase (AP):

Kontrollserie: Gegenüber einem Kontrollwert von $18,0 \pm 4,6$ mU/ml stieg die AP - Aktivität im Serum am 1. Tag nach dem Schock auf $27,5$ mU/ml an. In den folgenden 2 Tagen blieb sie praktisch unverändert. 6 Tage nach Ende des Schockexperimentes zeigte die AP eine Aktivität von $21,5 \pm 6,3$ mU/ml und lag damit bereits wieder in Höhe des Ausgangswertes.

Experimentserie: Das Verhalten der alkalischen Phosphatase im Serum bei unserer Experimentgruppe war während der Verschlußikterusphase durch eine ständige Zunahme der Aktivität gekennzeichnet.

Von einem praeoperativen Wert mit $18,7 \pm 3,6$ mU/ml stieg die Aktivität am 1. Tag nach der Operation auf $587,6 \pm 402$ mU/ml an. Nach weiteren 5 Tagen lag sie bereits bei $1532,90 \pm 980$ mU/ml. Bis zum hämorrhagischen Schock nahm die Aktivität der AP kontinuierlich zu und erreichte am 15. postoperativen Tag einen Wert von 2140 ± 688 mU/ml. Nach Ende des Schockzustandes stieg die AP weiter an; sie betrug am 3. Tag 2710 ± 520 mU/ml.

3.4 MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN

Die Tabelle 1 (s. Seite 11) zeigt den Eintritt des Exitus letalis nach "normotonem hämorrhagischen Schock" bei Hunden mit 15 Tage lang bestehendem Verschlußikterus. Bei der Sektion dieser Hund ließ sich makroskopisch eine Todesursache in keinem Fall finden.

Der Hund Nr. 4 starb 3 Tage nach dem Schock bei bestehendem Verschlußikterus. Die mikroskopische Untersuchung der Niere zeigte eine ausgedehnte hydrophische Schwellung der Hauptstückepithelien. Die Glomerula fanden sich unauffällig. Die Lichtungen der Hauptstücke waren stellenweise fast verschlossen. In den Sammelröhren fanden sich einzelne Kalkzylinder. Die Mittelstücke waren unauffällig.

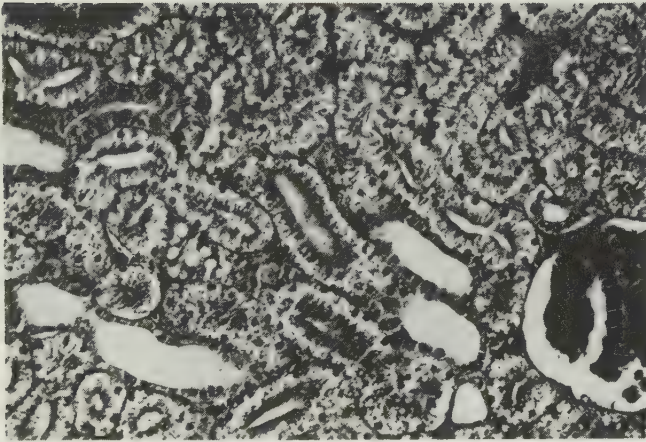


Abb.5:

Niere von Hund Nr. 4.H.E., ca. 200 -fach; Hydropische Schwellung der Hauptstückepithelien.

Bei Hund Nr. 5, der ebenfalls 3 Tage nach dem Schock bei bestehendem Verschlußikterus verstarb, fand sich eine ausgeprägte tubuläre Nierenschädigung. Die Glomerula und Hauptstücke zeigten sich erweitert und enthielten lockere Eiweißmassen. Die Hauptstückepithelien fanden sich abgeflacht und leicht hydropisch geschwollen.

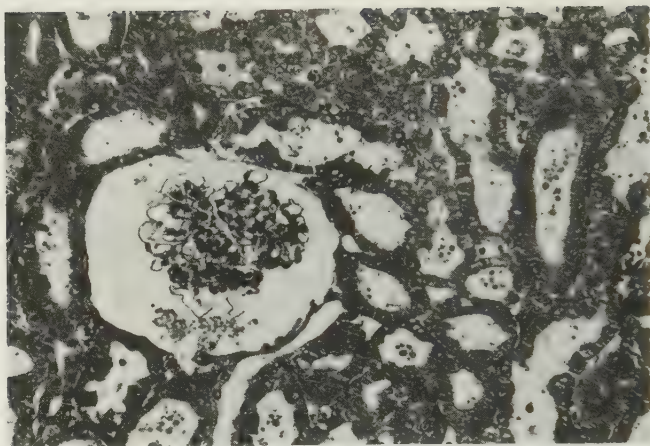


Abb. 6: Niere von Hund Nr. 5. H.E., ca. 200-fach. Tubuläre Schädigung.

Hund Nr. 1 verstarb 30 Std. nach dem Schock bei bestehendem Verschlúßikterus. Die mikroskopische Untersuchung der Niere zeigte einen normalen Aufbau des Organs. In den Baumann'schen Kapseln fand sich eine geringe eiweiBreiche Flüssigkeit. Die Baumann'schen Kapseln waren stellenweise etwas verdickt. Das Tubulusepithel fand sich erweitert und abgeflacht. Es bestand eine hydropische Schwellung. Die Kernfärbung war deutlich erhalten. Die GefäÙe zeigten sich unauffällig. Die Sammelröhren und das Mark waren ohne krankhaften Befund.

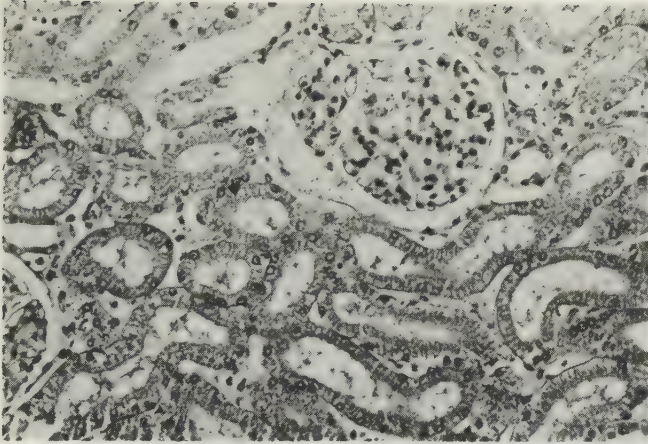


Abb. 7:

Niere von Hund 1.H.E., ca. 200 - fach. Hydropische Schwellung der Tubuli.

Eine cholämische Nephrose mit herdförmiger entzündlicher Reaktion um Gallezyylinder fand sich bei Hund Nr. 7. Dieser Hund verstarb 33 Std. nach dem Schock bei bestehendem Verschlußikterus. An den Glomerula fand sich eine leichte Verdickung der Basalmembran, die Hauptstückepithelien fanden sich leicht hydropisch geschwollen. Gelegentlich schlossen die Hauptstücke dicke Gallenzylinder ein. An mehreren Stellen fand sich in der Rinde und in der Umgebung derartiger Zylinder eine Zerstörung der Epithelien.

Im angrenzenden Interstitium stellte sich eine chronische Entzündung mit gelegentlichen Riesenzellen dar. In den Henle'schen Schleifen fanden sich Gallenzylinder.

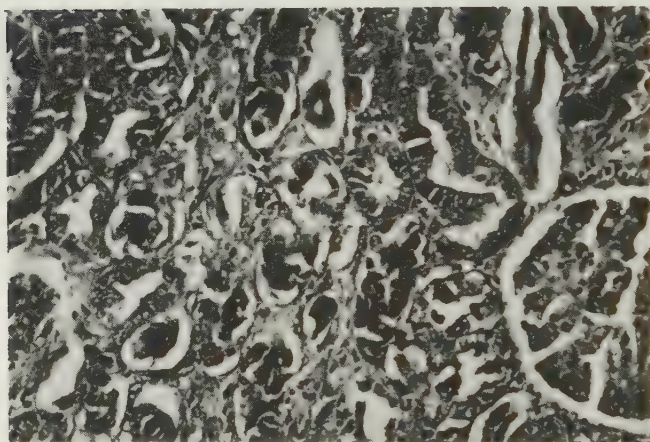


Abb. 8:

Niere des Hundes Nr. 7. H.E., ca. 200-fach.
Cholämische Nephrosen mit herdförmiger entzündlicher
Reaktion um Gallezylinder.

4. DISKUSSION

In der vorliegenden Untersuchung sollte geprüft werden, ob ein Blutdruckabfall bei bestehendem Verschlußikterus eine Nierenfunktionseinschränkung auszulösen vermag. Das klassische Schockmodell nach WIGGERS (1960) zeichnet sich durch einen definierten Blutentzug aus. Dabei wird der Blutdruck auf 2 hypotone Stufen gesenkt. Er wird für längere Zeit auf einem tiefen Niveau gehalten (WIGGERS, 1960; SCHMIDT und SCHMIER, 1965 a und 1965 b). RAUSHMER (1962) wies nach, daß nicht jeder Schock mit einer Hypotonie einhergeht. Deshalb sind die an den standardisierten Schockmodell von WIGGERS gewonnenen Erkenntnisse nicht unbedingt auf die Beobachtungen in der Klinik zu beziehen. Das von SCHMIDT und SCHMIER angegebene Schockmodell des "normotonen hämorrhagischen Schock" kommt dem klinischen Schockbild mit "normotonen" Blutdruckwerten am nächsten und ist deshalb für die Prüfung therapeutischer Maßnahmen geeignet (ENCKE, 1968). Grundsätzlich gilt allerdings, daß im Tierexperiment gewonnene Erfahrungen nicht ohne weiteres auf die Klinik übertragbar sind. Insbesondere ist zu berücksichtigen, daß im Tierexperiment unter Narkosebedingungen gewonnene Erkenntnisse nur mit Vorbehalt auf die Klinik übertragen werden dürfen (THAUER und WEGLER, 1942; SMITH, FOSTER und MÜLLER, 1962).

In Vorversuchen konnten wir zeigen, daß eine über 150 min bestehende Hypovolämie mit systolischen Blutdruckwerten von 50 mm Hg bei Hunden irreversible Schäden auslöst und zum Exitus letalis in den ersten Tagen nach dem Schock führt. Deshalb wurde die Oligämiezeit auf 90 min reduziert. Die Einstellung des systolischen Blutdruckes auf 50 mm Hg war mit dem definierten Entzugsvolumen von 50 ml/min nicht immer möglich.

Viel kleinere Mengen reichten aus, um den Blutdruck schlagartig auf Werte unter 50 mm Hg zu senken. So zeigten Hund Nr. 2 und Nr. 6 bei bestehendem Verschlussikterus einen schlagartigen Blutdruckabfall auf Werte um 30 mm Hg. Dabei wurden bei Hund Nr. 2 nur 21,3 ml/kg und bei Hund Nr. 6 9,3 ml/kg Blut entzogen. Diese beiden Hunde zeigten keinen Wiederanstieg des Blutdruckes. Beide Hunde kamen innerhalb von 30 min ad exitum. Eine klare Beziehung zwischen dem Entzugsvolumen und dem Kreislaufverhalten konnte bei unseren Hunden nicht beobachtet werden. Das Entzugsvolumen lag bei den gesunden Kontrolltieren mit 30,7 ml/kg Blut über dem der Verschlussikterusgruppe mit 25,2 ml/kg. Gleiche Beobachtungen machten SCHMIDT und SCHMIER (1967). Sie erzielten mit einem Entzugsvolumen von 29,5 ml/kg bei 17 Hunden, deren mittleres Körpergewicht $22,0 \pm 3,8$ kg betrug, einen Blutdruckabfall auf 40 mm Hg.

Nach Beendigung des Blutentzugs kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg des arteriellen Blutdruckes. Bei zunächst unverändertem kolloidosmotischem Druck des Blutes findet sich ein vergrößerter Druckgradient zwischen Gewebe und Intravasalraum. Hieraus resultiert ein Flüssigkeitsstrom in die Blutbahn. Gleichzeitig erhöht sich der Sympathicotonus und der periphere Strömungswiderstand steigt an. Die Erhöhung des Sympathicotonus ist an der Herzfrequenzsteigerung deutlich erkennbar. Wir konnten in beiden Tiergruppen am Ende der Oligämiezeit bei weitgehend normalisiertem Blutdruck nur einen geringgradigen Anstieg der Pulsfrequenz beobachten.

Die Milz des Hundes dient als Blutspeicher. In ihr können bis zu 16 % des zirkulierenden Blutes gespeichert werden (SCHRÖDER, 1968). Die Entleerung des Blutspeichers dürfte den Grund für den nur geringen Abfall des Hämoglobins und des Hämatokrits in den vorliegenden Versuchen darstellen.

Der Entzug großer Blutvolumina führt mit der Senkung des systolischen Druckes unter 40 mm Hg zu einer Abnahme der Atemfrequenz, z.T. zu einem zentralen Atemstillstand (WIGGERS, 1960). Wir konnten in unseren Untersuchungen eine Reduktion der Atemfrequenz von 21 Atemzügen /min auf 15 Atemzügen/min nach der Retransfusion in der Gruppe der Hunde mit Verschlußikterus beobachten. Die Kontrollgruppe zeigte noch keine Veränderung im Verhalten der Atemfrequenz bei vorliegendem Schockmodell.

SCHMIDT und SCHMIER (1965 b und 1967) beobachteten ausge dehnte Kontraktilitätsstörungen des Myocards bei Hypertonie. Die frühzeitige Rückgabe des Blutentzugsvolumens ließ die Kontraktilitätsstörungen des Myocards jedoch beseitigen. In der späten oligämischen Schockphase waren Kontraktilitätsstörungen allerdings irreversibel. Ursächlich werden eine unzureichende Sauerstoffversorgung des Myocards sowie die lokale Azidose des Myocards für die zu beobachtenden Myocardschädigungen verantwortlich gemacht. NAHAS u. Mitarb. (1965) führen die starke metabolische Azidose während des Schockes auf eine regionale Hypoxie bei verminderter regionaler Durchblutung zurück. Um die Wirksamkeit der Katecholamine zu erhöhen, ist ein Ausgleich der Azidose erforderlich (NAHAS, LIGOU und MEHLMANN, 1960). Zu Beginn der Gewebshypoxie ist noch eine erhöhte Sauerstoffausschöpfung möglich. In der Spätphase der Hypoxie tritt eine zunehmende Verschlechterung mit irreversiblen Veränderungen ein (BUCHBORN, 1962). Eine besondere Rolle spielt dabei der Hämatokrit. Hämatokritwerte ober- und unterhalb der Norm haben eine Azidose zur Folge und senken so den pH - Wert des Blutes.

Makroskopische und mikroskopische Untersuchungen ließen eine Todesursache der Tiere mit Verschlußikterus nach dem Schock nicht erkennen. Möglicherweise ist ein cardiales Versagen als Todesursache anzuschuldigen.

Eine Myocardschädigung und daraus resultierende Herzinsuffizienz bei bestehendem Ikterus ist bekannt (BLÜMCKE, GÜTH und THEMANN, 1966). Mit dem kompletten Gallengangsverschluß, wie er bei unseren Hunden operativ verursacht wurde, kommt es zu einem Anstieg der Gallensäuren im Blut. Die Wirkung der Gallensäuren auf den Stoffwechsel ist bekannt: Das Cytochromsystem wird gehemmt (KENZER und WAINIO, 1961), die Glukose-6-Phosphatase von Lebermikrosomen wird aktiviert oder gehemmt (ASHMORE und NESBETT, 1955), der Aneurin- und Brenztraubensäurestoffwechsel wird gestört (AKAJI, 1955), der Aminosäurestoffwechsel wird teils aktiviert, teils inaktiviert (RIRAIWA, 1958). Darüber hinaus verursachen die Gallensäuren ausgedehnte Tubuluszellnekrosen (STAEMMLER, 1957). DAWSON (1965) konnte eine enge Beziehung zwischen der Ischämietoleranz und dem Serumbilirubinspiegel nachweisen.

BLÜMCKE, GÜTH und THEMANN (1966) kommen durch ihre Untersuchungen zu der Feststellung, daß eine erhöhte Konzentration von Gallensäuren zunächst nur funktionelle Schäden am Herzen auslösen. Der Beweis wird in der Reversibilität dieser Myocardschäden geführt. Später nachzuweisende morphologische Veränderungen des Myocards werden als Folgen des zunächst auftretenden funktionellen Myocardschadens angesehen. Konzentrationen der Gallensäuren um 2 mg % haben eine nur geringfügige Auswirkung auf die Feinstruktur der Muskelzellen. Morphologisch tritt die Wirkung nur in den subendocardialen und subepicardialen Muskelschichten in Erscheinung. Dagegen führen Konzentrationen der Gallensäuren von 12 mg % bevorzugt zu einer Schädigung der Mitochondrien. Erst später treten Myolysen ein. So kommt es zur Kontraktionsunfähigkeit der Muskelfibrillen.

WILLIAMS, ELLIOTT und ZOLLINGER führten ähnliche Versuche an Hunden durch.

Sie erzeugten zunächst einen Verschlußikterus und setzten diese Hunde einem hämorrhagischen Schock nach WIGGERS durch Entblutung auf einen systolischen Blutdruck von 60 mm Hg aus; die Hypotension wurde über 3 Std. konstant gehalten. In der Kontrollgruppe fanden sie keine Nierenfunktionsstörungen, sämtliche Hunde überlebten. In der Gruppe Hunde mit Verschlußikterus verstarben 44 % innerhalb der ersten 6 Tage nach dem Schock. Eine Nierenschädigung als Todesursache wurde bei diesen Hunden ausgeschlossen. Die histologische Untersuchung der Leber zeigte eine ausgedehnte Cholangitis und Leberabszesse. Die gleichen Autoren senkten in einer anderen Untersuchungsreihe mit hämorrhagischem Schock den systolischen Blutdruck unter 50 mm Hg. Bei dieser ausgedehnten Hypotension verstarben alle Hunde innerhalb von 24 Std. Sie zeigten das Bild eines irreversiblen hämorrhagischen Schockes. Das Blutentzugsvolumen betrug in der Kontrollgruppe ihrer Experimente 54,3 ml/kg. Bei Hunden mit Verschlußikterus betrug das Entzugsvolumen nur 26, 2 ml/kg. Die Autoren konnten weiterhin zeigen, daß ein nur geringer Blutverlust bei Hunden mit 4 - 6 Wochen andauerndem Verschlußikterus eine starke Hypotension auszulösen vermag.

Wir konnten mit unserem Modell des "normotonen hämorrhagischen Schockes" bei gesunden Hunden außer einer kurz andauernden Anurie von 2,5 - 3,5 Std. keine Einschränkung der Nierenfunktion nachweisen. Die Clearance - Untersuchungen zeigten 6 Tage nach dem Schock eine normale glomeruläre und tubuläre Nierenfunktion. Anders waren die Ergebnisse bei Hunden mit einem Verschlußikterus. Sie zeigten alle zum Zeitpunkt des Todes ausgedehnte Tubulusschäden. Dennoch konnte bis zum Eintritt des Todes eine sichtbare Einschränkung der Kreatinin - Clearance nicht nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ist nicht sehr verwunderlich, denn die Hunde verstarben so frühzeitig nach dem Schock, daß Nierenfunktionsstörungen durch exakte Untersuchungen

nicht überprüft werden konnten. GÖLTNER u. Mitarb. (1965) beschrieben eine Einschränkung des Urinflows um 55 % durch Verminderung des Blutvolumens um 22 %. Ein völliges Nierenversagen bei Hunden beobachteten PHILIPPS u. Mitarb. (1945, 1946) bei einem Blutentzug von 40 - 45 ml/kg Körpergewicht. Eine Einschränkung der Nierendurchblutung auf 11 % bzw. auf 7 % der Norm wies SELKURT (1953) bei einer Senkung des Blutdruckes auf 40 mm Hg nach.

Zusammenfassend konnten wir zeigen, daß ein kurzzeitiger Blutdruckabfall durch definierten Blutentzug im "normotonen haemorrhagischen Schock" bei gesunden Hunden keine Schäden verursacht. Bei Hunden mit 15 Tage lang bestehendem Verschlußikterus vermochte der kurzzeitige Blutdruckabfall keine nachweisbaren Nierenfunktionsstörungen auszulösen, obwohl erhebliche histologische Tubulusschäden zu erkennen waren. Alle Hunde mit einem Verschlußikterus verstarben nach normotonomem hämorrhagischen Schock. Dabei wird ein Herzversagen als Todesursache auf dem Boden einer Myocardschädigung infolge des bestehenden Verschlußikterus diskutiert.

5. Z U S A M M E N F A S S U N G

In der Frage nach causalpathogenetischen Beziehungen zwischen Lebererkrankungen und Nierenversagen bzw. Nierenfunktionsstörungen hat sich in den letzten Jahren mehr und mehr die Meinung herauskristallisiert, die Nierenfunktionsstörung sei funktioneller Genese. In der vorliegenden Arbeit galt es zu prüfen, ob bei einer kurzzeitigen Hypotension durch Blutentzug bei bestehendem Verschlußikterus eine Nierenfunktionsstörung ausgelöst wird.

Die Untersuchungen wurden an Bastardhunden beiderlei Geschlechts durchgeführt. Die Kontrollgruppe bestand aus 7 Hunden, die Experimentgruppe aus 10 Hunden. Der Verschlußikterus in der Experimentgruppe wurde durch Choledochusligatur hervorgerufen. 6 Tage vor der Choledochusligatur sowie 6 Tage nach der Choledochusligatur wurden Clearance - Untersuchungen vorgenommen. Am 15. Tag des Verschlußikterus wurde ein normotoner hämorrhagischer Schock verursacht. Die Untersuchungen erbrachten folgende Ergebnisse:

Durch Blutentzug von 30,74 ml/kg Körpergewicht wurde der systolische Druck in der Kontrollgruppe von 128 auf 46 mm Hg gesenkt. In der Verschlußikterusgruppe führte der Entzug von 25,2 ml/kg Körpergewicht zu einem Abfall des systolischen Blutdruckes von 103 mm Hg auf 47 mm Hg. Während der 90 min andauernden Phase der Oligämie stieg der Blutdruck kontinuierlich wieder an und erreichte die Ausgangswerte nach Retransfusion. Alle Hunde der Ikterusgruppe verstarben innerhalb von 30 min bis 124 Std. nach Beginn der Oligämiezeit. Als Todesursache müssen Myocardschäden angenommen werden.

Clearance - Untersuchungen am 6 . Tag nach dem Schock zeigten in der Kontrollgruppe keine Veränderungen von Urinflow, glomeruläre und tubuläre Funktion gegenüber dem Kontrollwert vor dem Schock. Während der Oligämiezeit und den ersten 90 - 120 min nach der Retransfusion blieben die Tiere beider Gruppen anurisch, danach setzte eine normale Urinausscheidung ein. Der Serumkreatininanstieg war nur kurzzeitig zu beobachten. Mikroskopisch zeigten sich bei den Hunden mit Verschlußikterus nach normotonem hämorrhagischen Schock ausgedehnte Tubuluschäden. Die Entwicklung eines Nierenfunktionsschadens blieb offensichtlich bei nur kurzfristiger Überlebensdauer aus.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

AKAJI, Z.:

Effects of Sodium Dehydrocholyte on the Amount of
Pyruvit, Acid an Vitamin B₁ in the Blood an in the Urine.
Hiroshima J. Med. Sci., 4, 187 - 192 (1955).

ASHMORE, J., F.B. NESBETT:

Effect of Bile Acids on Acitvity of Glucose -6 Phosphatase.
Proc. Soc. Exper. Biol. Me. 89, 78 - 81 (1955)

ASTRUP

Erkennung der Störungen des Säure-Base-Stoffwechsels und
ihre klinische Bedeutung.

Klin. Wschr. 35, 749 - 753 (1957)

BLÜMCKE, S., V. GÜTH und H. THEMANN:

Die Wirkung von Gallensäure (Desoxycholat) auf das iso-
lierte Herzohr der Ratte. (Physiologische, lichtmikrosko-
pische und elektronenmikroskopische Untersuchungen).
Beiträge zur path. Anat. 133, 125 - 155 (1966)

BUCHBORN, E.:

Stoffwechselveränderungen im Schock und ihre Bedeutung
für die Schockbehandlung.

Der Internist, 3, 522 - 531 (1962)

DAWSON, J.L.:

The Incidence of Postoperative Renal Failure in
Obstrucktive Jaundice.

Brit. J. Surg. 52, 663 (1965)

DITTRICH , P.:

Partialfunktionen der Niere bei Hepatitis epidemica und Verschlußikterus

Klin. Wschr. 44 , 441 - 446 (1966).

ENCKE, A., H.G. LASCH, I. PETERICH, H.D. SCHMIDT and J. SCIMIER:

Blood Coagulation and Fibrinolytic Therapy in Normotensive Häorrhagic Shock of the dog.

Throm. Diath. Haem. (1968)

GÖLTNER, E., G. WILHELM, G. BEYER und P. RIVERO:

Blutvolumen, Blutverlust, Blutersatz, Kreislauf, Diurese und Elektrolytbilanz bei gynäkologischen Operationen.

Geburtsh. und Frauenhkd. 25, 935 - 954 (1965)

HELVIG, F.C. and C.B. SCHÜTZ:

Liver Kidney Syndrome, Clinical Pathological and Experimental Studies.

Surg. Gynec. Obst. 55, 570 (1932)

HENNING, N.:

Klinische Laboratoriumsdiagnostik, 2. Auflage.

Urban & Schwarzenberg, München - Berlin, (1960)

HEUCHEL, G und R. SCHARF:

Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten von Glomerulusfiltration und zirkulierendem Blutvolumen bei der Hepatitis.

Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 60 , 506 (1954)

HIRAIWA, N.:

Influence of Bile Salts on Rat Liver Enzyme Activity I. Experiment in Normal Rats.

Hiroshima J. Med. Sci., 7 , 173 - 185 (1958)

KENZER, L.T. and W.W. WAINO:

Desoxycholate and Cytochrome C Oxydase.

Biochem. Biophys. Acta (Amsterdam) 52, 208 (1961).

MAROSKE, D., K.H. BICHLER, K. NABER, K. HUPE, K.H. MÜLLER
I. OBROWSKI, H.U. SCHREIBER, J. HAAS:

Der komplette extrahepatische Verschlussikterus; Tier-
experimentelle Untersuchungen am Hund. I. Nierenfunktions-
veränderungen.

Bruns Beitr. klin. Chir. 219, 2, 166 - 178 (1971)

MAROSKE, D.:

Zur Pathophysiologie des extrahepatischen Gallengangs-
verschlusses: Untersuchungen zur Nierenfunktion, Blut-
gerinnung und Lipidstoffwechsel.

Habilitationsschrift, Marburg (1972).

MARTINI, G.A.:

Gibt es ein hepatorenales Syndrom?

Dtsch. Med. Wschr. 87, 2408 - 2419 (1962)

MARTINI, G.A.:

Das sog. hepatorenale Syndrom.

Gastroenterologica (Basel) 104, 117 - 134 (1965).

NAHS, G.G., J.C. LIGOU and B. MEHLMAN:

Effects of pH Changes on O_2 Uptake and Plasma
Catecholamine Levels in the Dog.

Amer. J. Physiol. 190, 483 (1960).

NAHAS, G.G., H.S. SMALL, W.M. MANGER, D.V. HABIF and
E.M. PAPPER:

Correction of Acidoses during Hemorrhagic Shock.
Shock and Hypotension.

Grune and Stratton , New York - London, 405 - 413 (1965).

PHILIPPS, R.A., V.P. DOLE, P.B. HAMILTON, K. EMERSON jr.,
R.M. ARCHIBLAD and D.D. VAN SLYKE:

Effects of Acute Hemorrhagic and Traumatic Shock on Renal
Function of Dogs.

Amer. J. Physiol. 145 , 314 (1945 - 46)

SCHRÖDER, F.:

Blutvolumenbestimmung zur Klärung der Anämie bei trau-
matischer Querschnittslähmung.

Dissertation, Marburg/ Lahn (1968).

SELKURT, E.E.:

Influence of hypoxia on renal circulation and on excretion
of electrolytes and water.

Amer. J. Physiol. 172, 700 - 708 (1953).

SCHMIDT, H.D. und J. SCHMIER:

Normotoner hämorrhagischer Schock - ein kliniknahes Schock-
modell.

Pflügers Arch. 298 , 336 - 347 (1968)

SCHMIDT, H.D. und J. SCHMIER:

Nachweis einer Kontraktilitätsschädigung des Herzens im
späten hämorrhagischen Schock.

Zschr. Kreislaufforsch. 54 , 4, 325 - 334 (1965).

SCHMIDT, H.D. und J. SCHMIDT:

Kontraktilitätsschädigung des Herzens im frühen hämorrhagischen Schock.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 285, 241 - 522 (1965b).

SMITH, L.L., R.L. FOSTER and W. MÜLLER:

Intrinsic Cardiac Output Variability in the Anesthetized Normal and Splenectomized Dog.

Amer. J. Physiol. 202, 1155 (1962).

STAEMMLER, M.:

Die akuten Nephrosen. IV. Tubuläre Schädigung und Wiederherstellung.

Arch. path. Anat., 330, 139 (1957).

THAUER, R. und K. WEGLER:

Die Kreislaufwirkung der gebräuchlichsten tierexperimentellen Narkotika.

Arch. exp. Path. Pharmacol. 200, 84 (1942).

WIGGERS, C.J.:

Physiology of Shock.

The Commonwealth Fund. Publication, New York (1960).

WILLIAMS, R.D., D.W. ELLIOTT and R.M. ZOLLINGER:

The Effect of Hypotension in Obstructive Jaundice.

Arch. Surg. 81, 334 - 340 (1960).

Ganz besonders danken möchte ich
Herrn Prof. Dr. med. D. Maroske für die Überlassung des
Themas, die Anregungen und die Hilfe während der Arbeit
sowie für die Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. med. K. Hupe danke ich für die freundliche
Übernahme des Correferates.

Mein Dank gilt auch allen anderen, deren freundliche
Unterstützung zum Zustandekommen dieser Arbeit beitrug.

Lebenslauf

Am 10. 1. 1942 wurde ich als Sohn des Textilkaufmannes Omar Khayat und seiner Ehefrau Gawahir Khayat, geb.: Labani in Mekka - Saudi Arabien geboren.

In der Zeit von 1949 bis 1955 besuchte ich die Elementarschule in Mekka. Von 1955 bis 1961 besuchte ich die Azizia - Secondary - School in Mekka und legte hier am 15. 8. 1961 die Reifeprüfung ab.

Vom Sommer 1962 bis Herbst 1964 besuchte ich das Studienkolleg in Frankfurt und erwarb am 15. 8. 1964 die Berechtigung zum Studium an den deutschen Universitäten.

Vom Wintersemester 64/65 bis zum Sommersemester 1972 studierte ich an der medizinischen Fakultät der Universität Marburg. Hier legte ich am 30. 11. 1972 das Staatsexamen ab.

Die Medizinalassistentenzeit leistete ich in der Zeit vom 1. 3. 73 bis 28. 2. 1974 an dem Kreiskrankenhaus Dillenburg und an der Städtischen Paracelsus - Klinik der Stadt Marl ab.

Seit dem 1. 3. 1974 bin ich als Assistenzarzt an der Allgemeinchirurgischen Abteilung der Städtischen Paracelsus - Klinik Marl tätig.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die
Damen und Herrn Professoren und Dozenten

Amon, Beckmann, Berendes, Bommer
Braasch, Brück, Buchholz, Dimroth,
Exner, Graul, Golenhofen, Gossmann,
Hamm, Hamelmann, Hardewig, Hensel,
Herfarth, Heuser, Hildebrandt, Hort,
Jacob, Karlson, Knauff, Koransky,
Korb, Kreutz, Krüpe, Kunz, Lehmann -
Grube, Linneweh, Lübbers, Mann, Mahr,
Martini, Mattes, M.- Bertenrath, Ness-
wetha, Petry, Pots, Rodeck, Rodenhäu-
ser, Rohen, Schiff, Schleyer, Schlosser,
Schmid, Schmitz, Schmitz - Moormann,
A. Seidel, W. Seidel, Sekeris, Siegert,
Siess, Staib, Straub, Streicher, Stroh-
meyer, Trense, Vogt, Voss, v. Stosch,
Walcher, Zilliken.

